Lane Medical Library
1936
STANFORD UNIVERSITY
MAR
24
1938
LIBRARY

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Vorstand: Prof. Dr. L. R. Müller).

# Ueber die Dauerwirkung der Larostidinbehandlung bei Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürkranken.

**Inaugural-Dissertation**
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität
Erlangen

vorgelegt von
**Ernst Carlipp**
aus Ansbach

Tag der mündlichen Prüfung: 30. März 1936.

1936

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3, Telefon 2521

937/67

Referent: Privatdozent Dr. W. Schuler

Dekan: Geheimrat Prof. Dr. F. Jamin.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit.

Die beiden Straßburger Forscher A. Weiß und F. Aron (1) haben durch ihre Untersuchung nicht nur eine neue Theorie über die Ursache der Geschwürkrankheit aufgestellt, sondern damit auch eine neue Therapie des Ulcusleidens begründet, die z. Zt. der Nachprüfung unterliegt.

Die beiden Autoren haben bei Hunden den Duodenalsaft in den untersten Teil des Ileums abgeleitet. Es entstanden Ulcera des Magens und des Zwölffingerdarms, gleichzeitig traten Kachexie und hochgradige Anämie auf, sodaß der Tod der Versuchstiere eintrat. Nach Annahme der Autoren sollte es dabei durch das Fehlen des äußeren Pankreassaftes zu einem ungenügenden oder fehlerhaften Eiweisabbau und dadurch zu einem Fehlen von Tryptophan und Histidin im Organismus kommen. In dem Fehlen dieser beiden Aminosäuren wurde, da Tryptophan und Histidin zu den im Warmblüterorganismus nicht ersetzbaren oder synthetisierbaren Aminosäuren gehören (Shiple und Gherwin (2)), die Ursache der Geschwürsbildung gesehen. Es wurde deshalb der Versuch gemacht, das Auftreten künstlich erzeugter Geschwüre durch Injektionen von Tryptophan und Histidin (in Form von „Hemostra" Roche) zu verhindern. Diese Versuche hatten Erfolg. Von 5 Versuchshunden, deren Duodensaft experimentell abgeleitet wurde, hatte sich bei 3 Tieren unter der Behandlung mit „Hemostra" kein Ulcus gebildet, während die beiden unbehandelten Hunde an Ulcusleiden eingingen. Dieser Erfolg veranlaßte F. Aron (3) „Hemostra" bei Patienten anzuwenden, die an Magen- oder Darmgeschwüren litten. 5 Patienten, die seit Jahren an typischen Geschwüren litten und bei denen die Geschwüre auch röntgenologisch nachgewiesen waren, erhielten täglich 5 ccm „Hemostra" injiziert. 2 Patienten hatten ein Ulcus der kleinen Kurvatur, ein Patient ein Ulcus duodeni, ein Patient ein recidivierendes Pylorusgeschwür nach Gastro-Enterostomie mit Ulcus pepticum, wiederholt Darmblutungen und starke Anämie und ein weiterer Patient ein Recidiv eines Duodenalgeschwürs nach Gastro-Enterostomie mit Ulcus pepticum und

Melaena. Bei allen Patienten sollen die Schmerzen schon nach der 4.—6. Injektion aufgehört haben. Dabei wurde kein anderes Arzneimittel gegeben. Die Kost war nur gering diätetisch eingeschränkt und enthielt Fleisch und Gemüse. Nach 20 Injektionen waren weder klinische noch röntgenologische Symptome der Geschwüre mehr nachweisbar, Darmblutungen vor dem Beginn der Behandlung waren jetzt verschwunden. Wesentlich war die Gewichtszunahme der so behandelten Patienten, die bei einem sogar 6 kg betrug und auch die Säurewerte waren der Norm näher gekommen.

Die nächsten Versuche mit „Hemostra" machte Lenormand Jacques (4). Mit einer Dosis von 0,2 ccm täglich „Hemostra" intracutan behandelte er eine Patientin von 60 Jahren, die schon seit Jahrzehnten an einem Ulcus ventriculi litt. Die außerordentlichen Schmerzen verschwanden nach den ersten Injektionen fast vollständig. Das Allgemeinbefinden hob sich sehr rasch und auch das Röntgenbild ließ eine Verkleinerung der Nische erkennen. Es wurden über 100 Injektionen gegeben, doch konnte keine völlige Heilung erzielt werden. Einige Zeit nach Absetzen der Therapie traten wieder Schmerzen auf. Bei weiteren Kranken konnte eine gute, subjektive, momentane Besserung festgestellt werden. Der weitere Verlauf wurde hier nicht verfolgt.

E. Aron (3) stellte dann auf Grund weiterer Versuche fest, daß von den lebenswichtigen, vom Organismus nicht synthetisierbaren Aminosäuren nur Histidin die Bildung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür verhindern konnte. Bei künstlich erzeugten Wunden (Entfernung eines Stückes der Magenschleimhaut) dagegen beschleunigte einzig Tryptophan die Vernarbung. Weitere Versuche Ulcera zu heilen wurden daher mit Histidin allein gemacht, und zwar mit einer 4%igen sterilen Lösung von C-Histidinmonochlorid, die die Firma Hoffman-La Roche unter der Bezeichnung „Larostidin" darstellt.

P. Blum (5) führte Kuren von 21 i. m. Injektionen von Larostidin zu je 5 ccm durch. Bei den meisten Kranken waren darnach die Beschwerden verschwunden. Besonders auffallend war das rasche Schmerzfreiwerden schon nach wenigen Injetionen. Appetit und Gewicht nahmen meist beträchtlich zu, besonders, da die Patienten schon während der Krise normale Kost vertragen konnten. Vor allem aber wurde von P. Blum nach längerer Beobachtungsdauer kein Recidiv festgestellt. Diese Versuche zeigten allem Anschein nach, daß die neue Ulcustherapie den bisherigen Methoden der Diät- und Sondenkur besonders durch schnelleres Verschwinden der Beschwerden und rascheres Heben des Allgemeinbefinden überlegen ist.

In einem kurzen Bericht teilt L. Bogendörfer (6) gute Erfolge der Larostidinbehandlung bei 3 Patienten mit.

Die nächste Mitteilung über sehr günstige Erfolge dieser Behandlung bringt G. Hessel (7) und führt 18 Patienten mit Ulcus duodeni und 4 mit Ulcus ventriculi an. Davon waren 10 ausgesprochen alte Leiden, 2 penetrierende Ulcera und 2 Ulcera, bei denen wegen ihrer Größe chirurgische Behandlung erwogen wurde. Die Diagnose wurde bei allen Kranken durch Röntgenverfahren erhärtet. Am 3. oder 4. Behandlungstage verschwanden bei den meisten Patienten die subjektiven Beschwerden. Bei 16 von den 22 Patienten konnte das vorher gut darstellbare Ulcus röntgenologisch nicht mehr nachgewiesn werden. Bei den restlichen 6 Patienten war eine deutliche Verkleinerung zu sehen. Unter den geheilten 16 Kranken befanden sich 6 der 10 ausgesprochen alten Leiden, die beiden penetrierenden Ulcera und einer, wo die Operation erwogen wurde. Bei 9 Kranken bestand eine erhebliche Gastritis, die nach der Behandlung nur bei 4 Patienten gebessert, bei 5 unverändert befunden wurde. Die Salzsäure wurde bei Norm- und Subaciden nach der Kur unverändert gefunden. Von 11 Kranken mit Hyperacididät bestand nach der Behandlung die Hyperacididät bei 7 weiter, 4 waren normacid geworden. Das Gewicht war bei 18 Kranken um 1,5—7 kg angestiegen, bei 4 unverändert geblieben, Gewichtsabnahme wurde nicht beobachtet.

Nicht weniger günstig lauten die Angaben von E. Bulmer (8) über 52 meist ambulant behandelte Patienten. Es konnten 30 Patienten mit Ulcus duodeni und ventriculi, deren Leiden 2 Wochen—8 Jahre bestanden hatte beschwerdefrei und mit normalem Röntgenbild befunden werden (Gruppe 1). 10 Patienten mit durchschnittlich 2 Jahre altem Ulcus wurden ebenfalls beschwerdefrei, doch zeigte das Röntgenbild keine Besserung (Gruppe 2). Bei 12 Kranken mit durchschnittlich $4^1/_2$ Jahre altem Ulcusleiden wurde kein Erfolg erzielt (Gruppe 3). Von 36 Patienten, die nach Beendignng der Kur weiter kontrolliert wurden, gehörten 19 zur ersten Gruppe. Die guten Resultate hielten bei 15 von diesen an. Ein Recidiv stellte sich bei 3 Kranken ein. 8 Patienten der 2. Gruppe waren beschwerdefrei geblieben. Eine nachträgliche Besserung wurde bei 9 Kranken der Gruppe 3 festgestellt.

Besonders glücklich erscheinen die Erfolge bei 6 Patienten die H. Spenker (9) veröffentlicht. Es handelt sich bei 5 Kranken um sehr große, weit vorspringende Nischen, bei einem um eine kleinere Nische an der kleinen Kurvatur, 3 dieser Patienten waren nach 21 Injektionen klinisch und röntgenologisch

geheilt, die 3 übrigen hatten den gleichen Erfolg nach nicht ganz der doppelten Zahl der Injektionen aufzuweisen. Gewichtszunahme dieser Patienten wurden bis zu 13 kg erreicht.

Die Beobachtungen von H. Winter (10) erheben ebenfalls die guten klinischen Befunde nach der Larostidinbehandlung, allerdings kann Winter bei 21 Duodenalgeschwüren röntgenologisch keine oder nur eine unwesentliche Veränderung feststellen.

M. Ratschow (11) berichtet über Larostidinbehandlung von 67 Ulcuskranken. Davon waren 35 Patienten sogenannte „alte Ulcusträger". Von diesen Kranken waren bis auf 9 alle nach der 2.—4. Injektion von den Schmerzen befreit. Bei 2 Kranken traten am Ende der Kur, d. i. nach 18—20 Injektionen erneut Schmerzen nach Aufnahme der Normalkost ein. Ratschow konnte auch einige Male die röntgenologisch zu Beginn der Kur festgestellten Ulcera nach Abschluß der Behandlung nicht mehr nachweisen, doch war die Zahl der Patienten, die vor und nach der Behandlung keine Unterschiede aufwies, ebenso zahlreich. Von 9 Kranken, bei denen die Art des Schmerzes Leitsymptom war, wurden auf Histidingabe 5 im Laufe der nächsten halben Stunde schmerzfrei. Bei den restlichen 4 waren Spasmolytica erforderlich. 11 Gastritiskranke ohne Ulcus wurden mit 4 Ausnahmen beschwerdefrei. 12 Kranke, bei denen eine Resektion des Magens ausgeführt worden war, sprachen am wenigsten gut auf die Behandlung an. Keiner wurde bereits bei den ersten Injektionen beschwerdefrei; 5 erwiesen sich als refraktär. Bei den übrigen 7 gingen die Schmerzen im Verlauf der Behandlung zurück, kehrten aber bei 2 nach Absetzen der Behandlung wieder. Objektiv war kein Erfolg zu sehen.

Eine Bestätigung dieser guten klinischen Erfolge kann auch im allgemeinen E. E. Bauke (12) auf Grund der Beobachtungen von 46 Patienten angeben. Allerdings findet er bei seinen röntgenologischen Kontrollen die älteren Ulcera, besonders die mit Neigung zu Penetrierung, auch nach Versuch einer 2. Larostidinkur nicht in morphologisch-röntgenologischem Sinn ausgeheilt, obwohl eine subjektive Besserung vorzuweisen war. Nur vereinzelt war die Nischengröße verringert.

Schon im Juni 1934 wurde an der Med. Klinik Erlangen die Behandlung Ulcuskranker mit Larostidin eingeführt und von Th. Vogt (13) Wirkungsart und Behandlungserfolg untersucht. Th. Vogt bringt in einer ausführlichen Dissertationsarbeit als Ergebnis von 75 in der Klinik beobachteten Ulcuskranken folgende Zahlen. Von 50 in der Klinik behandelten Patienten waren 21 Patienten mit Ulcus ventriculi, 22 Patienten mit Ulcus duodeni

und 4 mit sicherer Gastritis, außerdem 2 Patienten mit peptischen Ulcera nach Resektion. Der Erfolg war: ++ = 34, + = 7, (+) = 2, — = 6. D. h. völlig beschwerdefrei konnten 68% der Patienten entlassen werden, bei 20% konnte deutlich Besserung festgestellt werden und diese Patienten haben den Erfolg der Larostidinkur sudjektiv höher eingeschätzt, als etwa vorher durchgemachte langwierige Diätkuren. Bei 12% aller Patienten mußte der Larostidinbehandlung jede sichtbare Wirkung abgesprochen werden. Nach den von Th. Vogt aufgestellten Tabellen erscheint das Alter der Erkrankung, d. h. die anamnetisch feststellbare, periodenhafte Schmerzzeit in den verflossenen Jahren, keinen sonderlichen Einfluß auf den Erfolg der Kur zu haben. Die Bezugnahme auf Unterteilung in Gruppen von: Alter bis zu einem Jahr, 1—3 Jahre, 3—10 Jahre und 10—? Jahre brachte für jede Gruppe auf die Zahl der Fälle bezogen absolut den gleichen Heilerfolg, d. h. immer etwa 60%: ++.

Ebenso wenig hatte die Acidität des Magensaftes, bestimmt bei Aufnahme in die Klinik, einen wirklich sicheren Einfluß auf den Heilverlauf. Man konnte vielleicht den Eindruck gewinnen, daß Patienten mit sudacidem und anacidem Magensaft schlechter ansprachen, als Patienten mit ausgesprochener Hyperacidität. Merkwürdigerweise konnte auch die vielfach variierte Kostverordnung daran nichts ändern. Nach der Tabelle nämlich waren bei Kostformen von Ulcus-Kost bis Mastkost die Erfolge praktisch die gleichen, bei frühzeitiger Mastkost sogar sichtlich die besten.

Bei dem Versuch, für die subjektive Besserung klinisch objektive Anhaltspunkte zu gewinnen, mußte sich der Beobachter auf den Beginn der Schmerzfreiheit, Gewichtszunahme und Aenderungen am Röntgenbild beschränken. Für den Tag der Schmerzfreiheit ergibt sich nach einer angeführten Kurve durchschnittlich der 3.—6. Die Gewichtszunahme liegt nach der Aufstellung zwischen den Extremen 1—9 kg, von denen 3 kg der Mehrzahl der Patienten zufällt. Die Beobachtungen über die röntgenologisch nachweisbaren Aenderungen konnte, aus wirtschaftlichen Gründen, nur in 25 Fällen eingehender durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind (im Gegensatz zu einem Großteil der bisherigen Beobachtungen an anderen Kliniken) nicht besonders günstige. Von 25 waren nur 2 Patienten röntgenologisch tatsächlich ausgeheilt, während bei 9 Patienten das Röntgenbild als durchaus unsicher und den bekannten Schwankungen der röntgenologischen Diagnostik entsprechend zu bezeichnen sind. 14 Patienten sind durchweg negativ.

Für 25 ambulanten Patienten ergaben sich fast die gleichen Verhältnisse. Man könne mit Recht behaupten, daß die von

Bulmer (8) aufgestellte Ansicht über die Verwendbarkeit des Larostidins in rein ambulanter Form auch an diesen Fällen sich bestätigt. Trotz weiterer schwerer Arbeit und ohne irgend eine Diät sind etwa 60% nur durch eine tägliche Injektion von 5 ccm Larostidin subjektiv geheilt worden.

Ueber die eigentliche Wirkungsweise des Larostidin versuchte Th. Vogt (13) durch verschiedene Versuche auf folgende Art klarer zu sehen:

1. Durch genaue fraktionierte Titration stellte Th. Vogt fest, daß nach Ausschluß möglicher Fehler Larostidin auf die Magensaftsekretion histaminähnlich wirkt, d. h. der Magensaft ergibt in der fraktionierten Kurve schon 10 Min. nach der Injektion von 5 ccm Larostidin ein Ansteigen der freien HCl und der Gesamtsäure mit dem Gipfelpunkt etwa 40—50 Min. p. i.

2. Eine andere histamin-ähnliche Wirkung des Larostidin auf den Organismus kann nicht festgestellt werden. RR, Puls und Temperatur bleiben völlig unbeeinflußt.

3. Wirkung auf den Grundumsatz: Von 7 Patienten bei 2 nach 90 Minuten leichte Erhöhung. In allen Fällen nach 14 Tagen keine Aenderung.

4. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigt in einigen Proben eine leichte Beschleunigung, die aber innerhalb der normalen Schwankung liegen kann, die übrigen waren uncharakteristisch.

5. Das Blutbild blieb kurz nach Abschluß der Kur ohne Aenderung, in 3 Fällen war ein Ansteigen der Eosinophilen wahrscheinlich durch Larostidin bedingt.

6. Das ph des mit Dauerkatheder in 10 Minuten Abständen entnommenen Harns zeigte bei 6 von 10 Patienten eine leichte Verschiebung nach der alkalischen Seite etwa 30—50—120 Min. nach Injektionen.

7. Die Frage, ob etwa Histidin während der Kur im Harn ausgeschieden werde, wird an Hand der Bestimmung nach Kapeller-Adler verneint.

8. Durch methodische Verfolgung des Säure-Basen-Gleichgewichtes kurz nach Injektionen von Larostidin, kann Vogt erweisen, daß die Alkalireserve in allen beobachteten Fällen nach der alkalischen Seite sich verschiebt und zwar: wenig in Normalfällen, (1,5—1,5%) deutlicher bei Ulcus-Fällen (um etwa 3—5%) am sichersten aber bei Ca-Erkrankungen (bis zu 10 Vol.%). Diese Verschiebung tritt etwa 30 Min. nach der Injektion ein und folgt in diesem Abstande etwa der Magen-sekretionkurve. Die Untersuchungen nach 14 tägiger Behandlung ergeben, daß

dies nur Augenblicksverschiebungen sind und mit Aufhören der sekretionsfördernden Wirkung des Larostidins anscheinend zu den ursprünglichen Werten abfallen. Daß es sich dabei um rein durch Säure-Absonderung bedingte Schwankungen handelt, wird durch Paralleluntersuchungen mit Histamininjektion wiederlegt.

Da somit auch an der Erlanger Klinik ein momentaner Erfolg der Larostidinbehandlung bei einer Vielzahl von Patienten nachweisbar war, blieb neben den interessanten Untersuchungen Th. Vogts über die Wirkungsart von Histidin die wichtigste Frage offen, inwieweit die neue Therapie die Recidive der Geschwürskrankheit verhindert oder wenigstens Erfolge aufweißt, die von größerer Dauer sind, als sie es nach alten Behandlungsmethoden waren.

Nach den bisherigen Theorien der Genese der Geschwüre des Magen- und Zwölffingerdarms, wie primärer Gefäßverschluß durch Infarkte (Virchow und Hauser), Gefäßtheorie (von Bergmann), Entzündungstheorie (Konjetzny) oder die Säuretheorie, wie sie Silbermann entwickelte, konnte das Ulcus therapeutisch nicht an seiner Grundursache erfaßt werden und keine Therapie, vor allem was die Dauerheilung betrifft, war bisher befriedigend. Die Ansicht Ratschows (11), daß eine gewisse Einheitlichkeit der Ulcusgenese wahrscheinlich nur vorgetäuscht ist, indem der Magen auf vielerlei Noxen und Veränderungen, die den ganzen Organismus betreffen, im Sinne einer ihm eigentümlichen Reaktion, nämlich der charakteristischen Geschwürsbildung antwortet, setzt eine Anfälligkeit des Magen- oder Zwölffingerdarms voraus, deren Ursache jedenfalls offen steht. Die neue Theorie von A. Weiß und E. Aron (1), daß Mangel an Histidin bezw. eine Ernährungsstörung infolge mangelhafter Eiweißverdauung Ursache der Geschwüre ist, hat etwas Bestehendes und könnte einmal die Ulcus „Krankheit“ bzw. die Anfälligkeit dazu erklären, gleichzeitig aber auch die Behandlung ursächlicher und dauerhafter gestalten. Wenn durch eine Histidinkur auch nicht für immer der mangelhafte Eiweißabbau zu beheben wäre, so könnte man doch ohne besondere Schwierigkeiten z. B. ambulant bei erneutem Auftreten von Beschwerden oder auch prophylaktisch den Histidinmangel ausgleichen und dadurch von vorneherein das Auftreten von Geschwüren verhindern. Unter diesen Gesichtspunkten interessiert ganz besonders die Nachwirkung einer Larostidinbehandlung, also die Frage, ob nach Einwirkung von Histidin auf den Organismus Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre weniger häufig recidivieren.

Zur Klärung dieser eigentlichen Fragestellung waren wir bestrebt bei den mit Larostidin behandelten Patienten längere Zeit nach der Entlassung den Gesundheitzsustand möglichst genau festzustellen. Wir haben uns bemüht bei allen mit Larostidin behandelten Patienten einige Monate bis Jahre nach der Entlassung aus der Klinik neuerdings genaue Untersuchungen über Gewicht, Säurewerte im Magensaft, Blutstuhl sowie über den derzeitigen Röntgenbefund zu erheben. Diese genaueren Untersuchungen waren nur bei 6 von insgesamt 37 Patienten möglich, da meist die Voraussetzung für diese Untersuchungen, der Eintritt für einige Tage in die Klinik, nicht gegeben war. Wir mußten uns daher bei den meisten Patienten mit Hilfe eines Fragebogens über den subjektiven Zustand Unterlagen sammeln. In dem Fragebogen, der dem Patienten zugeschickt wurde, haben wir gefragt, ob kurz nach der Entlassung wieder Beschwerden aufgetreten seien, ob und wann sich später wieder Schmerzen bemerkbar machten, wielange die schmerzfreie Zeit andauerte, ob alle Speisen vertragen werden konnten, oder ob sie nur leichte und welche Speisen vertragen konnten. Außerdem sollten die Patienten besondere, nach der Larostidinkur aufgetretene Erscheinungen angeben. Zuletzt wurde gefragt, ob die Larostidinbehandlung den Kranken mehr zugesagt hatte, als eine vorher durchgemachte andere Ulcusbehandlung.

Die uns von den 37 Patienten zugegangenen Antworten auf unseren Fragebogen haben wir ausgewertet und in folgender Tabelle kurz und möglichst übersichtlich geordnet. Bei Patienten, bei denen eine Nachuntersuchung vorgenommen war — auf die wir später nochmals genauer eingehen — haben wir auch das Ergebnis der Röntgenuntersuchnng auf einer Tabelle zusammengestellt.

## Erklärung der Tabelle.

Die Tabelle beginnt mit den Angaben der Patienten, deren Entlassung am längsten zurückliegt und endet mit den Patienten mit weniger weit zurückliegender Behandlung. Der Nachweis, daß der Patient bei der seinerzeitigen Behandlung ein Ulcus hatte, wurde, wenn dieser klinisch oder röntgenologisch eindeutig geführt werden konnte, mit +, wenn nicht mit ? auf der Tabelle vermerkt. Der Entlassungsbefund ist mit: sehr gut, gut und mäßig bezeichnet. Unter „sehr gut“ verstehen wir völlige Beschwerde-

| I. Klinische Befunde | | | | | | II. Ergebnis der Nachuntersuchungen | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Patient | Diagnose 1. klin. 2. röntg. | Alter der Erkrankung | höchste Säurewerte | Blut im Stuhl | Entlassungsbefund nach ? Injektionen | ? Monate nach Entlassg. | Auftreten erneuter Beschwerden | Welche Kost wurde vertragen | Bemerkungen Urteil der Patienten | Erfolg |
| 1 P. Albert 28 J. Tüncher | Ulcus duod. seit 7 Jahren 1 : + 2 : + | seit 7 J. | + 8/24 sanq. — | + | sehr gut, 18 Injektionen | 18 | nein | Alle Speisen | Patient fühlt sich vollkommen gesund | ++ |
| 2. H. Georg 39 J. Wachtmeister | Ulcus ventr. perforans 1 : + 2 : + | seit 8 J. | + 64/95 sanq. + | + | sehr gut 21 Inj. | 18 | nein | alle Speisen raucht und trinkt viel | Diätkur half nur 4 Monate. Patient hatte darnach wieder sehr heftige Beschwerden, ist jetzt aber völlig befreit | ++ |
| 3. M. Georg 43 J. Arbeiter | Ulcus duod. 1 : + 2 : + | seit 10 J. | + 25/31 sanq. + | + | sehr gut 21 Inj. | 17 | ja, nach 3 Monaten wieder leichte Beschwerden | schwere Speisen nicht | Larostidin hat besser geholfen, als Diätbehandlung | + |
| 4. Emma 29. J. Verkäuferin | Ulcus duod. 1 : + 2 : + | seit 10 J. | + 40/65 sanq. + | + | sehr gut 21 Inj. | 16 | nein | alle Speisen | Patientin fühlt sich vollkommen gesund | ++ |
| 5. Hans 19 J. Metzger | Ulcus duod. 1 : + 2 : + | seit 1 J. | + 10/24 sanq. — | + | mäßig, 22 Inj. | 16 | anfangs noch leichtes Magendrücken, 6 Monate später beschwerdefrei | alle Speisen | Diätbehandlung half wenig | ++ |
| 6. Babette 50 J. Landwirtsfrau | Ulcus duod. 1 : + | seit 10 J. | + 12/20 sanq. + | + | sehr gut 21 Inj. | 15 | nach Entlassung leichte Schmerzen die 10 Monate später stärker wurden. | schwere Speisen nicht | Larostidin hat besser geholfen, als Diätkuren und andere Medikamente | + |
| 7. Babette 26 J. Arbeitersfrau | Ulcus peptic. 1 : + 2 : + ? (+) | seit 2 J. | anacid. sanq. + | + | gut, 22 Inj. | 15 | nie ganz beschwerdefrei, 3 Monate nach Entlassung wurde es etwas besser. | schwere Speisen nicht | Larostidin hat besser geholfen, als Diätbehandlung und Magenoperation | + |
| 8. Anna 19 J. Porzellanarbeiterin | Ulcus duod. 1 : + 2 : + | seit 2 J. | + 42/55 sanq. + | + | sehr gut 21 Inj. | 15 | 6 Monate nach Behandlung noch Beschwerden, dann aber völlig schmerzfrei | 6 Monate schwere Speisen nicht, darnach alle Speisen | Larostidin hat besser geholfen als Diät | ++ |
| 9. Georg 23 J. stud. med dent. | Ulcus ventr. praepyl. 1 : + 2 : + | seit 2 J. | + 38/58 sanq. — | — | sehr gut 17 Inj. | 14 | 6 Monate beschwerdefrei, dann traten leichte Beschwerden ein | außer Sauerkraut und Speckwurst alle Speisen | Larostidin hat ihn sehr zufrieden gestellt | + |
| 10. Simon 36. J Flaschner | Ulcus peptic. 1 : + 2 : + | seit 5 J | + 35/60 sanq. — | + | gut, 21 Inj. | 14 | Nach Entlassung ab und zu wieder leichte Schmerzen. Nach 13 Mon. wieder derartige Beschwerden, daß er in ärztliche Behandlung kam. | schwere Speisen nicht | 13 Monate lang war der Zustand sehr erträglich, dann kam ein starker Rückfall | — |
| 11. Elisabeth 69 J. privat | Ulcus ventr. 1 : + 2 : + | seit 20 J. | + 80/95 sanq. + | + | sehr gut 20 Inj. | 13 | nein | meidet schwere Speisen aus Vorsicht | Larostidin hat ausgezeichnet geholfen. | ++ |
| 12. Greszenz 23. J. Dienstmagd | Ulcus duod. 1 : + 2 : ? | seit 1 J. | + 24/38 sanq. + | + | sehr gut, 21 Inj. | 13 | anfangs leichtes Drücken in Magengeg., jetzt nur ganz selten | alle Speisen außer Sauerkraut | — | + |

freiheit bei normaler Kost, normalem Körpergewicht und guter Körperverfassung. Mit „gut" sind die Patienten bezeichnet, die sehr stark gebessert sind und sich auch sehr wohl fühlen, aber doch nicht das Gefühl völliger Beschwerdefreiheit haben. Bei der Bezeichnung „mäßig" sind noch leichte Schmerzen vorhanden. Der Patient kann normale Kost nicht vertragen. Die Beantwortung aller einzelnen Fragen durch die Patienten ist aus der Tabelle ohne weiteres zu ersehen. Erwähnt sei nur, daß unter schwerer Kost etwa: Speckwurst, Schweinebraten, Sauerkraut, rohe Kartoffelklöße, Gurken, Frisches Brot und ähnliches zu verstehen ist.

Auf Grund der in vorstehender Tabelle zur Darstellung gebrachten Angaben über den subjektiven Gesundheitszustand der Patienten einige Monate bis Jahre nach einer Larostidinkur, können wir folgende Ergebnisse feststellen:

Von einem vollen subjektiven Erfolg für längere Zeit können wir bei 14 von 37 Patienten (und zwar den Patienten 1, 2, 4, 5, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 19, 27, 30, 34) d. s. 38 %, sprechen. Die Ulcera wurden klinisch und röntgenologisch diagnostiziert; nur bei Patient 12 war das Röntgenbild fraglich.

Die Frühjahrs- und Herbstzeit, die erfahrungsgemäß häufig Recidive bringt, wurde (abgesehen von 3 Patienten (27, 30, 34) deren Behandlung noch zu kurze Zeit zurückliegt und keine Auswertung erlaubt) ohne Beschwerden überstanden.

Was die Kost betrifft, so konnten die Patienten alle Speisen vertragen; nur eine Patientin (11) meidet vorsichtshalber auch 15 Monate nach der Entlassung noch schwere Speisen.

Der volle subjektive Erfolg stellte sich auffallender Weise bei 5 Patienten (5, 8, 12, 13, 19) erst 5—6 Monate nach der Entlassung ein, nachdem kurz nach Absetzen des Larostidins vorübergehend wieder leichte Beschwerden aufgetreten waren.

Bei 7 von den 14 so gut befundenen Patienten, also bei 50 % der Patienten mit vollem Erfolg, lagen alte Ulcera vor. Es sind dies die Patienten 1, 2, 4, 8, 11, 13, 19. Diese alten Ulcera waren mit Larostidin viel günstiger beeinflußt, als es vorher mit Diätbehandlung gelungen war. Gerade die Patienten mit alten chronischen Leiden haben im Laufe der Zeit die verschiedensten Behandlungsarten kennen gelernt und können daher den Erfolg der Larostidinkur mit jenen in Vergleich stellen.

Unsere günstige Erfahrung bei alten Ulcera steht im Gegensatz zu der Ansicht Baukes (12), der glaubt, daß die Domäne der neuen Behandlungsart das frische floride Ulcus in seiner

akuten Krisenform sei, während das recidivierende, ganz besonders das mit größerem Gewebsdefekt einhergehende Geschwür erst in zweiter Linie in Frage komme, da er bei diesen Ulcera im Röntgenbild keine greifbare Ausheilung fand. Dieser Ansicht können wir uns also nach den oben genannten Befunden nicht anschließen.

Von einer wesentlichen subjektiven Besserung für längere Zeit können wir bei 12 von 37 Patienten (3, 6, 7, 9, 17, 18, 21, 23, 24, 31, 32, 36) d. s. 32 % sprechen.

Wenn wir die Patienten mit dem Kriterium „wesentliche Besserung" zusammenstellen, so sind hierbei solche angeführt, die zwar keinen restlosen recidivfreien Dauererfolg zeigten, aber doch die Larostidinbehandlung über vorher kennengelernte Behandlungsmethoden herausheben. Wir erachten die Kriterium deshalb für besonders wichtig, weil wir uns der Ansicht von Bergmanns (14) anschließen, daß eine neue Behandlungsmethode nicht nur gut, sondern besser als die üblichen sein müsse.

Von 37 Patienten, bei denen eine Kontrolle längere Zeit nach der Larostidinbehandlung vorgenommen werden konnte, zeigen also 26, d. s. 70 % einen Erfolg, der besser ist, als der mit bisher geübten Behandlungsverfahren.

Einen geringen, fraglichen Erfolg für längere Dauer weisen 2 Patienten (22, 35) d. s. 6 % auf. Diese geben zwar eine Besserung im Vergleich zu Beginn ber Larostidinbehandlung an, doch sei dieser nur geringeren Grades und des öfteren hätten sie noch Beschwerden, konnten auch nicht jede Kost vertragen.

Keinen Erfolg für längere Zeit geben 9 Patienten (10, 14, 20, 25, 26, 28, 29, 33, 37) d. s. 24 % an.

Auf die Frage, ob das Ulcus ventriculi oder das Ulcus duodeni, ob das männliche oder das weibliche Geschlecht oder ob Patienten in jüngeren oder in älteren Jahren besser auf Larostidin ansprechen, geben die Untersuchungen folgenden Aufschluß:

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Von | 20 | Patienten | mit | Ulcera | duodeni | haben | 9 = 45 % | ++ |
| „ | 20 | „ | „ | „ | „ | „ | 8 = 40 % | + |
| „ | 20 | „ | „ | „ | „ | „ | 3 = 15 % | — |
| Von | 17 | Patienten | mit | Ulcera | ventriculi | haben | 5 = 30 % | ++ |
| „ | 17 | „ | „ | „ | „ | „ | 6 = 35 % | + |
| „ | 17 | „ | „ | „ | „ | „ | 6 = 35 % | — |

Der volle subjektive Erfolg ist daher bei Zwölffingerdarmgeschwüren um 15 % besser als der bei Magengeschwüren.

Die subjektive Besserung ist bei Zwölffingerdarmgeschwüren um 5 % besser als die bei Magengeschwüren (die 2 Patienten mit fraglichem Erfolg sind dabei hier eingerechnet).

Die Patienten, die keinen Erfolg aufweisen konnten, sind bei den Zwölffingerdarmgeschwüren um 20% geringer, als die mit Magengeschwüren.

Von 26 Männern mit Magen- und Darmgeschwüren haben

9 = 34,6% ++
9 = 34,6% +
8 = 30,8% -- ergeben.

Von 11 Frauen mit Magen- und Darmgeschwüren haben

5 = 45,5% ++
5 = 45,5% +
1 = 9,0% — ergeben.

Die erfolgreiche Behandlung ist daher nach dieser Berechnung bei den Frauen um über 10% höher als die der Männer. Und die erfolglose Behandlung der Frauen ist um 20% geringer als die der Männer.

Da die 37 untersuchten Patienten für eine Auswertung in Prozenten sehr gering ist, messen wir diesem Ergebnis nur eine untergeordnete Bedeutung bei.

Das Alter der Patienten läßt keinen Schluß auf gute oder weniger gute Heilaussichten zu, denn es lag bei vollen Erfolgen ganz verschieden zwischen den Jahren 19—69, bei den negativen Erfolgen zwischen den Jahren 16—59.

Eine Kontrolle der Röntgenaufnahme konnten wir nur bei 6 an subjektiv völlig geheilten Patienten (aus schon genannten wirtschaftlichen Gründen) durchführen, um uns ein Bild über die objektive Nachweisbarkeit der Heilwirkung von Larostidin zu machen. Eine Gegenüberstellung des Röntgenbefundes vor der Larostidinbehandlung und des Ergebnisses der späteren Kontrolluntersuchung ist aus folgender Zusammenstellung ersichtlich:

Patient 1 I. Durchleuchtung:
Bulbus deformiert, sicherer Nischenfleck.
II. Durchleuchtung: (Nach 18 Monaten)
Laterale halbmondförmige Einziehung am Bulbus, keine frische Nische erkennbar, Bulbus deformiert.

Patient 2 I. Durchleuchtung:
Große Nische an der kleinen Kurvatur, Ulcus penetrans.
II. Durchleuchtung: (Nach 18 Monaten)
Nischenfleck an der kleinen Kurvatur nicht mehr nachweisbar. Nischenverdächtige Ausziehung am Pylorus mit gegenüberliegender spastischer Kontraktion.

Patient 4 I. Durchleuchtung:
Starke Schleimhautwulstung, große Hinterwandnische mit Faltenstern.
II. Durchleuchtung: (nach 16 Monaten)
Nischenverdächtiger Fleck.

Patient 10 I. Durchleuchtung:
Sichere Nische im abführenden Schenkel unterhalb der Gastroenterostomie.
II. Durchleuchtung: (nach 14 Monaten)
Nische unsicher nachweisbar.

Patient 11 I. Durchleuchtung:
Große Nische an der kleinen Kurvatur des Magens, Bulbus verzerrt mit fraglicher Nische.
II. Durchleuchtung: (nach 13 Monaten)
Ulcusnische an der kleinen Kurvatur noch deutlich. Im Pylorusgebiet laterale Einkerbung, unsicherer Nischenfleck, Verdacht auf Ulcus parapyloricum.

Patient 34 I. Durchleuchtung:
Laterale Einziehung und sicherer Nischenfleck an der Hinterwand des Bulbus duodeni.
II. Durchleuchtung: (nach 3 Monaten)
Bulbus duodeni deformiert, Schleimhauthypertrophie, fraglicher Faltenstern mit unsicherem nischenverdächtigem Fleck.

Soweit ein Urteil bei der geringen Anzahl der Kontrollaufnahmen möglich ist, konnte die Röntgenkontrolluntersuchung bei 5 von 6 untersuchten Patienten eine Verkleinerung der nachweisbaren Ulcusnische erweisen. 2 Patienten waren nach 18 Monaten, einer nach 16, einer nach 14, einer nach 3 Monaten nachuntersucht worden. Bei Patient 2 ist die penetrierende Nische der kleinen Kurvatur anscheinend völlig ausgeheilt, jedoch entstand ein neues Ulcus im Duodenum, das bisher aber keinerlei subjektive Symptome machte.

## Zusammenfassung.

Bei 37 erfolgreich mit Larostidin behandelten Patienten wurde 3—18 Monate nach Beendigung der Larostidinkur zum Teil auf Grund subjektiv gemachter Angaben, zum Teil auf Grund einer Nachuntersuchung der Dauererfolg der Larostidinbehandlung untersucht.

Es ergab sich:

1. Bei 14 Patienten, d. s. 38% wurde ein voller subjektiver Erfolg festgestellt.
   Bei 12 Patienten, d. s. 32% wurde eine wesentliche Besserung festgestellt.
   Bei 2 Patienten, d. s. 6% war der Erfolg ein mäßiger.
   Bei 9 Patienten, d. s. 24% konnte kein Erfolg festgestellt werden.
2. Das Kriterium einer im Verhältnis zu anderen Behandlungsverfahren erzielten wesentlichen Besserung umfaßt die 14 Patienten mit vollem Erfolg sowie die 12 wesentlich gebessertenPatienten, d. s. also 26 Patienten oder 70%, bei denen die von Bergmann, aufgestellte Forderung, daß eine neue Behandlungsweise nicht nur gut, sondern besser als die übliche sein müsse, bei der Larostidinbehandlung (beurteilt nach dem Dauererfolg) zutrifft.
3. Das Alter der bestehenden Ulcuskrankheit scheint den Dauererfolg einer Larostidinbehandlung nicht zu beeinflussen, da die Hälfte der auf die Dauer erfolgreich behandelten Patienten sogenannte „alte Ulcuskranke“ sind.
4. Die Zwölffingerdarmgeschwüre scheinen auf Grund unserer Untersuchungen besser auf Larostidin anzusprechen, als die Magengeschwüre.
5. Das weibliche Geschlecht weist ebenfalls einen besseren Heilerfolg auf, als das männliche.
6. Das Alter der Patienten dürfte für den Heilerfolg mit Larostidin bedeutungslos sein.

Unsere Untersuchungsergebnisse überblickend, können wir feststellen, daß die Behandlung der Ulcuskrankheit mit Histidin auch bezüglich der Dauerwirkung, das heißt, der Recidivierung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren im Verhältnis zu anderen Behandlungsverfahren sehr günstige Heilerfolge zeitigt.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. et phil. G. Bodechtel möchte ich für die Ueberlassung des Themas bestens danken. Herrn Priv. Doz. Dr. med. W. Schuler spreche ich für die Uebernahme des Referats und für die freundliche Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

## Schrifttum-Verzeichnis.


1. A. Weiß und E. Aron C. r. Soc. Biol. 1933 Bd. 112 Nr. 18.
2. Shipke u. Gherwin J. amer. chem. Coz. 1922, 44, S. 618.
3. E. Aron, Dissertation, Straßburg 1933.
4. J. Lenormand, Gaz. Hôp. 1934 Jg. 107 Nr. 15 S. 225.
5. P. Blum, Bull. gén. Tér. 1933, Bd. 184 Nr. 6 S. 253.
6. L. Bogendörfer, M. m. W. 1934, Nr. 33, S. 1270.
7. G. Hessel, M. m. W. 1934, Nr. 49, S. 1890.
8. E. Bulmer, Lancet 1934, Bd. 227 Nr. 5806 S. 1270.
9. H. Spenker D. m. W. 1935, Nr. 18, S. 718.
10. H. Winter Med. Kl. 1935, Nr. 21, S. 686.
11. M. Ratschow D. m. W. 1935, Nr. 24.
12. E. E. Bauke, D. m. W. 1935, Nr. 38, S. 1521.
13. Th. Vogt, Dissertation, Erlangen 1936.
14. v. Bergmann, Handb. inn. Med., Mohr Staehelin, Berlin, J. Springer.

## Lebenslauf.

Am 16. Oktober 1909 wurde ich, Ernst Carlipp, als Sohn des Amtsrichters Georg Carlipp und seiner Ehefrau Berta geb. Huber in Ansbach geboren. In Memmingen besuchte ich die Volksschule und das Progymnasium. Am humanistischen Gymnasium in Kempten (Allgäu) legte ich im April 1930 die Reifeprüfung ab. Zum Studium der Medizin bezog ich die Universität Erlangen und verbrachte dort die vorklinischen Semester. Nach dem medizinischen Vorexamen studierte ich an den Universitäten Innsbruck, Königsberg und Erlangen. Am 30. Oktober 1935 bestand ich in Erlangen das medizinische Staatsexamen. Zur Zeit bin ich als Medizinalpraktikant am Pathol. Institut der Universität Erlangen tätig.